

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЙ

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ МЕЛАТОНИНОМ ПАТОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ВЫЗВАННОЙ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А. К. Митциев¹

Мелатонин в условиях экспериментального отравления тяжелыми металлами вызывает значительное снижение интенсивности процессов перекисного окисления липидов (в среднем на 18 %, $p \leq 0,001$) и ослабление (в среднем на 15 %, $p \leq 0,001$) гемодинамических эффектов ксенобиотиков у крыс.

Ключевые слова: тяжелые металлы; сердечно-сосудистая система; перекисное окисление липидов; мелатонин; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами в последние годы приобрело масштабный характер, причем наибольшие концентрации ксенобиотиков определяются в рабочих зонах промышленных предприятий, что, в свою очередь, является фактором риска для здоровья занятых в производстве людей [4]. Сердечно-сосудистая система одной из первых подвергается мощному деструктивному влиянию ксенобиотиков, поскольку является основной системой транспорта поллютантов, поступивших в организм. Кроме этого, сердечная мышца восприимчива к действию тяжелых металлов, что связано с низкой активностью внутрисердечных антиоксидантных систем [12]. Одним из основных механизмов патогенного влияния тяжелых металлов является их способность при поступлении в организм активировать процессы липопероксидации с последующим образованием продуктов перекисного окисления липидов, оказывающих повреждающее действие на различные клеточные компоненты [8]. В экспериментальных исследованиях установлено, что морфологические изменения сердца при длительной экспозиции тяжелыми металлами сопровождаются развитием выраженного окислительного стресса, сочетающегося с нарушением его функции [9]. Исходя из этого, можно предполагать, что применение антиоксидантов в условиях длительного поступления в организм тяжелых металлов способно предотвратить или же ослабить патологические эффекты ксенобиотиков на сердечно-сосудистую систему.

Цель работы — изучение возможного профилактического влияния мелатонина на функциональное со-

стояние сердечно-сосудистой системы в условиях экспериментальной интоксикации тяжелыми металлами.

В качестве антиоксидантного средства, применяемого в условиях длительной интоксикации тяжелыми металлами, нами был выбран синтетический аналог гормона эпифиза — “Мелаксен” фирмы Unipharm-USA. Наличие у мелатонина выраженного мембранопротекторного свойства обусловлено его мощным антиоксидантным действием [6].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 105 крысах-самцах линии Вистар массой 200–300 г (виварий ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России, Владикавказ). При проведении экспериментов руководствовались статьей 11 Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), “Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных” (1985) и Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

Эксперименты проводились в 7 группах животных: 1-я группа — интактные животные с введением фиксированного объема физиологического раствора; 2-я группа — животные с внутрижелудочным введением хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг (в пересчете на металл); 3-я группа — животные с внутрижелудочным введением хлорида ртути в дозе 0,1 мг/кг и мелаксена в дозе 10 мг/кг; 4-я группа — животные с внутрижелудочным введением сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг (в пересчете на металл); 5-я группа — животные с внутрижелудочным введением сульфата кадмия в дозе 0,1 мг/кг и мелаксена в дозе 10 мг/кг; 6-я группа — животные с внутрижелудочным введением ацетата свинца в дозе 40 мг/кг (в пересчете на металл); 7-я группа — животные с внутрижелудочным введением ацетата свинца в дозе 40 мг/кг и мелаксена в дозе 10 мг/кг. Введение хлорида ртути и сульфата кадмия

¹ ГБОУ ВПО “Северо-Осетинская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации, 362019, Республика Северная Осетия — Алания, Владикавказ, ул. Пушкинская, 40.

Таблица 1. Влияние мелаксена в дозе 10 мг/кг на концентрацию малонового диальдегида, гидроперекисей и активность каталазы в крови крыс в условиях длительного внутрижелудочного введения тяжелых металлов ($M \pm m$)

Условия опыта	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Гидроперекиси, мкмоль/л	Каталаза, МЕ/гНб
Интактный контроль	70,97 ± 1,77	2,16 ± 0,15	382,20 ± 7,30
HgCl ₂	85,71 ± 1,93*	3,15 ± 0,14*	431,80 ± 8,21*
HgCl ₂ + Мелатонин	77,25 ± 1,57**^^	2,29 ± 0,16^	412,70 ± 8,74**
CdSO ₄	83,54 ± 1,62*	3,28 ± 0,18*	461,00 ± 8,97*
CdSO ₄ + Мелатонин	75,46 ± 1,05**#	2,37 ± 0,13#	390,50 ± 9,40#
Pb	91,60 ± 1,24*	3,85 ± 0,15*	412,80 ± 8,62**
Pb + Мелатонин	81,20 ± 1,57*+	2,94 ± 0,12*+	450,30 ± 6,67**+

Примечание: (*) — достоверное ($p \leq 0,001$) изменение по сравнению с фоном; (**) — достоверное ($p \leq 0,05$) изменение по сравнению с фоном; (#) — достоверное ($p \leq 0,001$) изменение относительно внутрижелудочного введения CdSO₄; (^) — достоверное ($p \leq 0,001$) изменение относительно внутрижелудочного введения HgCl₂; (^^) — достоверное ($p \leq 0,05$) изменение относительно внутрижелудочного введения HgCl₂; (+) — достоверное ($p \leq 0,001$) изменение относительно внутрижелудочного введения Pb; (++) — достоверное ($p \leq 0,05$) изменение относительно внутрижелудочного введения Pb.

производили ежедневно в течение 30 дней, ацетат свинца вводили ежедневно в течение 16 сут.

Для получения токсического раствора кадмия в дозе 0,1 мг/кг сульфат кадмия растворяли в дистиллированной воде таким образом, что на единицу раствора, равную 0,1 мл, приходилось 0,01 мг кадмия (в пересчете на металл). Для получения токсического раствора ртути в дозе 0,1 мг/кг хлорид ртути растворяли в дистиллированной воде так, чтобы на единицу раствора, равную 0,1 мл, приходилось 0,01 мг ртути (в пересчете на металл). Для получения токсического раствора свинца в дозе 40 мг/кг ацетат свинца растворяли в дистиллированной воде таким образом, чтобы на единицу раствора, равную 0,1 мл, приходилось 4 мг свинца (в пересчете на металл). На каждые 100 г массы животного вводили 0,1 мл приготовленного токсического раствора, что не являлось чрезмерной водной нагрузкой на организм крыс.

Дозировки металлов были ранее установлены в нашей лаборатории и явились наиболее оптимальными для формирования экспериментальных моделей хронической интоксикации тяжелыми металлами [1; 3; 5].

Мелатонин (мелаксен “Unipharm” USA) вводили ежедневно внутрижелудочно в виде раствора в дозе 10 мг/кг в течение всего срока затравки животных. Выбор данной дозы мелатонина был обусловлен наличием в современных публикациях данных, описывающих высокую профилактическую эффективность мелатонина в этой дозе в условиях хронического отравления ксенобиотиками [10; 11].

По окончании срока введения препаратов металлов в условиях острого эксперимента определяли основные показатели системной гемодинамики, животные находились под тиопенталовым наркозом. Определялись следующие показатели: артериальное давление — инвазивно введением в бедренную артерию пластикового катетера, заполненного 10 % раствором гепарина, и подключенного к электроманометру “ДДА” (Россия). Показания регистрировали с помощью монитора MX-04 (Россия), распечатка данных велась на принтере Epson-1050 (США). При измерении минутного объема крови через левую общую сонную артерию в дугу аорты вводили термистор МТ-54М (Россия). Физиологический раствор фиксируемой температуры объемом 0,2 мл вводился в правое предсердие через катетеризи-

Таблица 2. Влияние мелаксена на основные гемодинамические показатели у крыс в условиях длительного введения тяжелых металлов ($M \pm m$)

Условия опыта	Среднее артериальное давление, мм рт. ст	Удельное периферическое сосудистое сопротивление, усл. ед.	Сердечный индекс, мл/100 г	Ударный индекс, мл/100 г
Интактный контроль	111,40 ± 2,60	1,71 ± 0,08	53,25 ± 2,40	0,14 ± 0,01
HgCl ₂	123,50 ± 2,10**	2,53 ± 0,08*	40,31 ± 2,70**	0,10 ± 0,01*
HgCl ₂ + Мелатонин	114,10 ± 2,90#	1,96 ± 0,13#	48,41 ± 3,20#	0,13 ± 0,01#
CdSO ₄	118,30 ± 2,20**	2,19 ± 0,10*	42,39 ± 2,60**	0,11 ± 0,01*
CdSO ₄ + Мелатонин	112,50 ± 2,50^	1,82 ± 0,09^	50,30 ± 2,50 ^	0,13 ± 0,01^
Pb	130,60 ± 3,40*	2,28 ± 0,09*	46,62 ± 1,60**	0,12 ± 0,01**
Pb + Мелатонин	120,40 ± 2,90**+	1,91 ± 0,07+	51,56 ± 1,42+	0,14 ± 0,01+

Примечание: (*) — достоверное ($p \leq 0,001$) изменение по сравнению с фоном; (**) — достоверное ($p \leq 0,01$) изменение по сравнению с фоном; (#) — достоверное ($p \leq 0,05$) изменение относительно внутрижелудочного введения CdSO₄; (^) — достоверное ($p \leq 0,05$) изменение относительно подкожного введения HgCl₂; (+) — достоверное ($p \leq 0,05$) изменение относительно внутрижелудочного введения Pb.

руемую правую яремную вену. Кривые термодилуции регистрировали на самописце ЭПП-5 (Россия). По специальным формулам [2] рассчитывали среднее артериальное давление (САД), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Для изучения активности процессов перекисного окисления липидов определяли концентрацию малонового диальдегида в эритроцитах животных спектрофотометрическим способом (PV1251С, ЗАО Solar, Минск, Беларусь) и концентрацию гидроперекисей в плазме крови с помощью спектрофотометрического набора “ТБК-АГАТ (Биоконт)” “Агат-Мед” (Москва). Для изучения функционального состояния системы антиоксидантной защиты проводили спектрофотометрическое (PV1251С ЗАО Solar, Минск, Беларусь) определение активности каталазы в эритроцитах по методу E. Beutler [7]. Полученные результаты экспериментальных исследований статистически обработаны с применением критерия *t*-Стьюдента методом вариационного анализа с помощью программы Prizma 4.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований позволили установить, что у животных, получавших внутривенно хлорид ртути, происходило увеличение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови, относительно значений интактного контроля. Данное наблюдение свидетельствовало о выраженном прооксидантном действии сулемы. В ответ на развившееся окислительное напряжение система антиоксидантной защиты организма крыс в условиях интоксикации сулемой компенсаторно реагировала повышением активности каталазы в эритроцитах, по сравнению с аналогичными показателями фоновой группы животных (табл. 1). Изменения гемодинамических показателей в условиях ртутной интоксикации характеризовались увеличением среднего артериального давления, что было обусловлено ростом удельного периферического сосудистого сопротивления, по сравнению со значениями животных фоновой группы. Развитие гипертензивной реакции сердечно-сосудистой системы в условиях интоксикации сулемой происходило, несмотря на снижение насосной функции сердца относительно показателей интактного контроля (табл. 2).

Применение мелатонина в условиях сулемовой интоксикации позволило продемонстрировать выраженное антиоксидантное действие, способствовавшее значительному снижению концентраций малонового диальдегида в эритроцитах и гидроперекисей в плазме крови, по сравнению с показателями группы животных, получавших только ксенобиотики (табл. 1). На фоне мощного антиоксидантного действия мелатонин также оказывал положительное влияние на системную гемодинамику, снижая величину среднего артериального давления и способствуя некоторому восстановле-

нию насосной функции сердца, по сравнению с показателями группы животных получавших только ртуть (табл. 2).

У животных, получавших длительно сульфат кадмия, происходило развитие оксидативного стресса, характеризовавшегося увеличением концентраций малонового диальдегида и гидроперекисей в крови относительно значений интактного контроля. Наряду с данными изменениями отмечался рост активности каталазы у животных с изолированным введением кадмия, что расценивалось нами как проявление компенсаторной реакции системы антиоксидантной защиты организма на развившийся окислительный стресс (табл. 1). Определение гемодинамических показателей у животных, получавших кадмий, выявило наличие сформировавшейся гипертензивной реакции сердечно-сосудистой системы, что проявлялось увеличением среднего артериального давления. Основным фактором роста артериального давления на фоне снижения насосной функции миокарда в условиях кадмиевой интоксикации явилось увеличение удельного периферического сосудистого сопротивления, по сравнению с показателями интактного контроля (табл. 2). Мелатонин и в условиях кадмиевой интоксикации оказывал мощное антиоксидантное действие, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации малонового диальдегида в эритроцитах, по сравнению с животными, получавшими только кадмий, а уровень гидроперекисей в плазме крови снижался до значений, отмеченных у животных интактной группы (табл. 1). Мелатонин, помимо данного эффекта, способствовал снижению среднего артериального давления у животных в условиях введения кадмия относительно значений у крыс, получавших только кадмий, что было связано с уменьшением удельного периферического сосудистого сопротивления (табл. 2). Увеличение ударного индекса и, как следствие, сердечного индекса на фоне профилактического введения мелаксена в группе животных, получавших кадмий, свидетельствовало о некотором восстановлении насосной функции сердца животных, по сравнению с показателями крыс, получавших только ксенобиотик (табл. 2).

Эксперименты, проводимые с длительным введением ацетата свинца, позволили установить, что поллютант оказывает наиболее мощное прооксидантное действие среди исследуемых ксенобиотиков. Несмотря на рост активности каталазы в эритроцитах животных, получавших только свинец, что расценивалось нами как реакция компенсации, происходило достоверно значимое увеличение уровня гидроперекисей в плазме крови и концентрации малонового диальдегида в эритроцитах, относительно фоновых значений (табл. 1). Приводя к формированию выраженного окислительного стресса, свинец вызывал развитие стойких гемодинамических нарушений, характеризовавшихся увеличением удельного периферического сосудистого сопротивления и, как следствие, роста

среднего артериального давления. Данные изменения сочетались с уменьшением ударного и сердечного индексов, в сравнении с аналогичными показателями фоновой группы животных (табл. 2). Как в условиях ртутной, так и кадмиевой интоксикации, мелаксен на фоне длительного свинцового отравления проявлял себя как мощный антиоксидант, способствуя снижению активности процессов липопероксидации относительно значений у крыс с изолированным введением свинца (табл. 1). В отличие от случаев отравления кадмием и ртутью, мелатонин на фоне введения свинца способствовал увеличению активности каталазы, по сравнению с показателями при изолированном введении ксенобиотика. Данные различия в каталазной активности, по-видимому, были обусловлены влиянием временного фактора, поскольку определение активности каталазы в условиях свинцового отравления проводилось на 16 день затравки, тогда как в условиях экспериментальной интоксикации кадмием и ртутью на 30 день. Гемодинамические эффекты свинца в условиях профилактического применения мелаксена приобретали менее значимый характер, что подтверждалось снижением среднего артериального давления и увеличением как ударного, так и сердечного индексов, по сравнению с показателями группы животных, получавших только свинец (табл. 2).

Таким образом, результаты экспериментальных исследований позволили установить, что избыточное поступление в организм тяжелых металлов приводит к формированию стойкого окислительного стресса, характеризующегося увеличением содержания основных продуктов перекисного окисления липидов в крови. Кроме того, влияние металлов на сердечно-сосудистую систему животных приводит к развитию выраженной гипертензивной реакции. Положительный эффект мелатонина в качестве антиоксидантного средства на фоне чрезмерного поступления в организм тяжелых металлов можно рассматривать в качестве одного из доказательств роли процессов липопероксидации в генезе нарушений функций сердечно-сосудистой системы при действии тяжелых металлов.

ВЫВОДЫ

1. Ртуть, кадмий и свинец в условиях длительного поступления в организм оказывают стимулирующее влияние на процессы перекисного окисления липидов и являются важными этиологическими факторами развития окислительного стресса.

2. Сердечно-сосудистые эффекты солей ртути, кадмия и свинца в экспериментальных условиях включают развитие артериальной гипертензии, одним из основных механизмов которой является повышение сосудистого тонуса.

3. В условиях длительного действия тяжелых металлов мелаксен вызывает снижение содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови экспериментальных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Б. Брин, М. Р. Бузоева, Э. М. Гаглоева, *Вестник новых мед. технол.*, № 1, 196 – 198 (2007).
2. В. Б. Брин, Б. Я. Зонис, *Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты*, Ростов-на-Дону, Издательство Ростовского университета (1984).
3. В. Б. Брин, А. К. Митцнев, *Электр. научно-образоват. вестник "Здоровье и образование в XXI веке"*, № 5, 8 – 9 (2012).
4. М. А. Казимов, Р. Х. Алиева, Н. В. Алиева, *Мед. труда*, № 5, 37 – 41 (2014).
5. Р. И. Кокаев, *Электр. научно-образоват. вестник "Здоровье и образование в XXI веке"*, № 8, 168 (2012).
6. Г. А. Лилица, Р. М. Заславская, Е. В. Калинина, *Клин. мед.*, № 3, 54 – 57 (2005).
7. E. Beutler, *Red Cell Metabolism, a Manual of Biochemical Methods*, Grune and Stratton, New York (1982), pp. 105 – 116.
8. M. L. Ferramola, R. I. Anton, A. C. Anzulovich, et al., *Envir. Toxicol. Pharmacol.*, **32**(1), 17 – 26 (2011).
9. M. L. Ferramola, M. F. Perez Diaz, S. M. Honore, et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **265**(3), 380 – 389 (2012).
10. K. Shagirtha, M. Muthumani, S. M. Prabu, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, **15**(9), 1039 – 1050 (2011).
11. C. Suresh, A. O. Dennis, J. Heinz, et al., *Int. J. Toxicol.*, **25**(6), 459 – 464 (2006).
12. T. Subat, S. Weixia, T. Yi, et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **40**(10), 706 – 712 (2013).

Поступила 16.03.15

MELATONIN PREVENTS CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY CAUSED BY HEAVY METALS IN EXPERIMENT ON RATS

A. K. Mittsiev

Department of Normal Physiology, North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Pushkinskaya 40, Vladikavkaz, Republic of North Ossetia – Alania, 362019 Russia

It is established that melatonin administration under conditions of experimental heavy metal poisoning causes a significant reduction (on the average by 18%, $p = 0.001$) in the intensity of lipid peroxidation and decreases (on the average by 15%, $p = 0.001$) hemodynamic effects of xenobiotics in rats.

Keywords: heavy metals; cardiovascular system; lipid peroxidation; melatonin; rats.